

•非血管介入 Non-vascular intervention•

CT 导向下 ^{125}I 粒子植入补救治疗盆腔恶性肿瘤近期疗效评价

张炜浩, 郭志, 李保国, 于海鹏, 司同国, 倪虹, 姚艳红

【摘要】目的 评价 CT 导向下 ^{125}I 粒子植入补救治疗盆腔恶性肿瘤的近期临床疗效及安全性。**方法** 32 例盆腔恶性肿瘤, 可评价病灶 35 处, 肿瘤长径为 3 ~ 12 cm, 平均 $(6.8 \pm 2.3)\text{cm}$ 。所有病例均为接受过手术、化疗或放疗等综合治疗后盆腔复发或转移的恶性肿瘤患者, 术前应用治疗计划系统 (TPS) 计算布源, 在 CT 导向下将 ^{125}I 粒子植入盆腔病灶内, 随访观察临床受益率、疼痛缓解率、生活质量评分及并发症状况。**结果** 术后随访 2 个月, 随访结束评价病灶完全缓解 (CR) 4/35, 部分缓解 (PR) 20/35, 病灶稳定 (SD) 6/35, 病灶进展 (PD) 5/35, 临床受益率 $(\text{CR} + \text{PR} + \text{SD}) 85.7\% (30/35)$, 疼痛缓解率 $89.3\% (25/28)$, 总体生活质量较治疗前有明显改善 $(P < 0.001)$ 。近期不良反应轻微, 未见大出血、盆腔脓肿、肠痿、肠穿孔等严重并发症。**结论** CT 导向下 ^{125}I 粒子植入补救治疗盆腔恶性肿瘤安全有效、操作简便、创伤小、近期临床受益率高, 可作为一种改善患者生活质量、降低肿瘤负荷的高效局部治疗手段。

【关键词】 盆腔恶性肿瘤; 补救治疗; ^{125}I 粒子; 近期疗效

中图分类号: R730 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2013)-04-0308-04

CT-guided radioactive seeds ^{125}I implantation used as salvage therapy for malignant pelvic tumors: evaluation of short-term effects ZHANG Wei-hao, GUO Zhi, LI Bao-guo, YU Hai-peng, SI Tong-guo, NI Hong, YAO Yan-hong. Department of Interventional Therapy, Affiliated Tumor Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin Municipal Key Laboratory of Cancer Prevention and Treatment, Tianjin 300060, China

Corresponding author: GUO Zhi, E-mail: cjr.guozhi@vip.163.com

【Abstract】Objective To evaluate the short-term clinical effects and safety of CT-guided radioactive seeds ^{125}I implantation used as salvage therapy for malignant pelvic tumors. **Methods** A total of 32 patients (4 males and 28 females, aged 22 - 74 years) with recurrent or metastatic malignant pelvic tumors were enrolled in this study. The detected lesions were 35 in total. The longest diameter of the lesions ranged from 3 to 12 cm with a mean of $(6.8 \pm 2.3)\text{cm}$. All the patients had received combination therapy such as surgery, chemotherapy, radiotherapy, etc. before. Treatment plan system (TPS) was used to design the optimal distribution and needed number of ^{125}I seeds according to matched peripheral dose (MPD). Under CT guidance, ^{125}I seeds were implanted into the pelvic lesions. All patients were followed up for two months, and the clinical effective rate, pain relief, quality of life and clinical complications were evaluated. **Results** The clinical effective rate, pain relief, quality of life and clinical complications were assessed at two months after the treatment. Of the 35 patients, complete response (CR) was obtained in 4, partial response (PR) in 20, stable disease (SD) in 6 and progressive disease (PD) in 5. The clinical effective rate $(\text{CR} + \text{PR} + \text{SD})$ was $85.7\% (30/35)$. The pain relief rate was $89.3\% (25/28)$. The general living quality was significantly improved

when compared with the preoperative condition $(P < 0.01)$. The short-term adverse effects were very mild. No severe complications such as massive bleeding, pelvic abscess, intestinal fistula, intestinal perforation, etc. occurred.

Conclusion As a salvage therapy for recurrent or metastatic malignant pelvic tumors, CT-

基金项目: 天津市卫生局科技基金(项目编号 2011KZ74), 天津医科大学科学基金(项目编号 2011KY14)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2013.04.011

作者单位: 300060 天津医科大学附属天津肿瘤医院介入治疗科, 天津市肿瘤防治重点实验室

通信作者: 郭志 E-mail: guozh@vip.163.com

guided radioactive seeds ^{125}I implantation is safe, simple and minimally-invasive with higher short-term clinical effective rate. Therefore, this technique can be used as an effective local therapy to improve patient's living quality as well as to reduce the tumor load. (J Intervent Radiol, 2013, 22: 308-311)

【Key words】 pelvic malignant tumors; salvage therapy; ^{125}I seeds; short-term effect

盆腔内恶性肿瘤复发、转移临床并不少见,常见于妇科肿瘤、结肠直肠肿瘤、泌尿系肿瘤的外科术后或放化疗后,患者常伴有顽固性疼痛、下腹坠胀等不适,甚至产生膀胱痿、直肠痿等并发症,生活质量严重降低。对于此类患者,临床上往往根据经验采用全身化疗和盆腔根治量放疗进行补救,因患者不耐受放、化疗的不良反应,肿瘤得不到有效控制。我院自 2010 年 7 月至 2012 年 6 月采用 CT 导向下 ^{125}I 放射性粒子植入近距离放射补救治疗 32 例盆腔恶性肿瘤患者,取得较好的近期临床疗效,予总结报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料 本组入选患者 32 例,男 4 例,女 28 例。年龄 22 ~ 74 岁,中位年龄 52 岁。32 例原发疾病为宫颈癌术后或放化疗后复发 12 例,结肠直肠癌术后复发 6 例,卵巢癌术后复发 8 例,膀胱癌术后复发 4 例,腹腔小圆细胞性恶性肿瘤盆腔转移 1 例,子宫平滑肌瘤术后复发 1 例。可评价病灶 35 处,肿瘤最长径为 3 ~ 12 cm,平均 $(6.8 \pm 2.3)\text{cm}$ 。患者主要临床症状包括下腹部坠胀疼痛感、下肢疼痛 28 例,占 87.5%,包括 2 例患者因肾盂、输尿管压迫行肾盂造瘘术引流尿液,1 例行输尿管双 J 支架;无明显症状者 4 例,占 12.5%。全部病例均由影像学或穿刺、手术病理证实,并失去再次外科手术指征。患者 KPS 评分均 > 70 分,预计生存期在 6 个月以上。术前签署手术知情同意书。

1.1.2 仪器设备 ① 使用东芝 Aquilion 16 排螺旋 CT 扫描定位,扫描条件为 60 kV,扫描层厚均为 10 mm。② 计算机立体定位系统 (treatment plan system, TPS 系统) 采用珠海和佳放射性粒子治疗计划系统。③ 粒子植入器械采用 18 G 粒子植入针和转盘式植入枪。④ ^{125}I 放射性粒子由北京原子高科股份有限公司生产, ^{125}I 粒子平均能量 27 ~ 35 keV,半衰期 59.6 d,单个粒子的放射性活度为 0.63 ~ 0.81 mCi,组织穿透能力 1.7 cm。粒子出厂前经过检漏试验和活度测量后,合格者按照放射源运送规定由专人送往医院。

1.2 方法

1.2.1 术前准备 术前常规行血常规、出凝血功能、肝肾功能、心肺功能等检查以及增强 CT 或 PET-CT 检查明确肿瘤部位、大小以及邻近重要血管、神经等结构关系。

1.2.2 制定粒子植入计划 应用 TPS 计划系统确定肿瘤靶区剂量、植入放射性粒子数量以及放置的部位,计划靶体积 (plan target volume, PTV) 定义为大体肿瘤体积 (gross tumor volume, GTV) 外扩 1.0 cm。PTV 边缘由 90% 等剂量曲线覆盖。同时勾画肿瘤周围危及器官。

1.2.3 术中操作 常规心电监护, CT 扫描定位下,分步进针穿刺到位后,回抽无血液回流后每隔 0.5 ~ 1.0 cm 放置 1 颗 ^{125}I 粒子,治疗后给予复查 CT 扫描进行放射质量评估,予放射冷区可补充植入粒子,以保证整个靶区放疗剂量充足。

1.2.4 术后处理 粒子植入术后 3 d 内常规给予止血、营养支持等对症处理,并酌情给予抗炎治疗。术后 1 周复查血常规。粒子植入后 2 个月复查强化 CT 或 PET-CT。

1.2.5 疗效评价

1.2.5.1 临床受益状况评估: 术后 2 个月行 CT 或 PET-CT 检查评价局部控制疗效,按照实体瘤 RECIST1.1 标准^[1]评价病灶变化,临床受益率定义为完全缓解 (CR) + 部分缓解 (PR) + 病灶稳定 (SD)。CR 是指所有目标病灶动脉期的增强显影均消失; PR 是指存活目标病灶 (动脉期增强显影) 的直径总和缩小 $\geq 30\%$; 病灶进展 (PD) 是指存活目标病灶 (动脉期增强显影) 的直径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶; SD 是指缩小未达 PR 或增加未到 PD。

1.2.5.2 疼痛缓解及生活质量状况评估: 按照主诉疼痛程度分级法 (verbal rating scales, VRS) 将疼痛分为 4 级,评价疼痛缓解情况。缓解情况按疼痛缓解 4 级法分为: ① 疼痛完全消失。② 疼痛明显减轻,睡眠基本不受干扰,能正常生活。③ 疼痛有些减轻,但仍感明显疼痛,睡眠、生活仍受干扰。④ 疼痛无减轻。生活质量评估参照欧洲癌症治疗功能评价系统第 4 版 (Functional Assessment of Cancer

Therapy, FACT)评分^[2]。FACT 中文版是一种肿瘤相关的、适合用于我国癌症患者生命质量的测定标准。该量表由 4 项 27 个条目构成,其中生理状况、社会/家庭状况和功能状况各 7 条,情感状况 6 条,每条评分 0~4 分。分值越高,生活质量越好。

1.2.6 并发症评估 评价随访期间术中及术后并发症,放射毒性反应参照肿瘤放射协作组/欧洲肿瘤研究及治疗(RTOG/EORTC)毒性分级标准评价。

1.3 统计分析

采用 SPSS16.0 软件进行统计分析, Kaplan-Meier 法计算临床受益率, 计量资料采用均数 \pm 标准差表示, 并用 t 检验比较治疗前后差异, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床受益率

放射性 ^{125}I 粒子治疗局部可评价病灶 35 处, 31 处病灶一次植入成功, 达到 TPS 要求; 4 处病灶经验证未达到 TPS 要求而补种粒子。单个病灶植入 ^{125}I 粒子 18~70 颗, 平均 39 颗。病灶随访 2 个月, 随访结束评价 CR 4/35, PR 20/35, SD 6/35, PD 5/35, 临床受益率(CR + PR + SD)85.7%。

2.2 疼痛缓解及生活质量评估

术前伴有疼痛的 28 例患者在术后 2 个月随访时, 6 例疼痛完全消失, 10 例明显减轻, 9 例轻度减轻, 3 例无效。疼痛缓解率 89.3%(25/28)。患者治疗后 2 个月总体生活质量、生理状况、功能状况较治疗前明显改善($P < 0.001$), 情感状况也一定程度提高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。社会/家庭状况变化差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 1)。

表 1 粒子植入前后生活质量评分(FACT)比较 ($\bar{x} \pm s$)

生活质量参数	治疗前	治疗后 2 个月	t 值	P 值
生理状况	14.05 \pm 1.15	17.25 \pm 1.80	7.193	< 0.01
社会/家庭状况	17.80 \pm 1.90	18.15 \pm 2.23	1.584	0.13
情感状况	12.95 \pm 1.28	13.45 \pm 1.39	2.364	0.029
功能状况	13.50 \pm 1.60	15.65 \pm 1.81	5.386	< 0.01
量表总分	58.21 \pm 3.20	64.40 \pm 4.96	5.588	< 0.01

2.3 并发症

术后未出现盆腔血肿、脓肿、肠道损伤、膀胱损伤、神经损伤以及感染等严重并发症。其中近期并发症主要包括: ① 7 例患者于术中自诉短期局部麻木感, 调整植入针位置后症状缓解。② 24 例患者术中诉穿刺部位疼痛, 其中 9 例术中应用止痛药控制, 其余患者均可耐受至手术结束。③ 4 例患者术后复查穿刺针道出血, 术后经止血、对症支持治疗

后血肿逐渐消失。④ 6 例患者术后轻度发热, 38℃ 以下, 伴局部灼热感, 未行特殊处理, 4~6 d 后患者体温恢复正常。

3 讨论

盆腔复发或转移性恶性肿瘤临床常见, 患者常伴下腹部坠胀疼痛, 生活质量显著降低, 预后较差^[3-4]。针对盆腔恶性肿瘤的补救治疗手段包括再次外科手术、区域或全身放化疗, 但上述治疗手段均有其局限性, 临床应用较少^[5]。 ^{125}I 粒子植入近距离治疗恶性实体肿瘤临床疗效确切、创伤小、并发症少, 已广泛应用于头颈部恶性肿瘤、胰腺肿瘤、前列腺癌、肝癌等的治疗^[6-9]。

Sharma 等^[10]曾对放疗后复发的 40 例盆腔恶性肿瘤采用 ^{125}I 粒子植入术治疗, 局部控制率达 67%。Wang 等^[11]对 20 例局部复发直肠癌患者行粒子植入近距离治疗, 疼痛缓解率 85%(17/20), 2 个月随访后局部控制率(CR + PR)为 75%。Wang 等^[12]对 13 例复发直肠癌患者行粒子植入治疗, 疼痛缓解中位维持时间为 7 个月, 疼痛缓解率为 46.2%(6/13)。本研究随访 2 个月, 临床受益率为 85.7%, 疼痛缓解率为 89.3%(25/28), 近期疗效与既往报道一致。 ^{125}I 粒子植入补救治疗盆腔恶性肿瘤的优势在于其能持续发出 γ 射线, 靶区放射剂量明显高于普通外放疗, 对肿瘤细胞杀伤效应累积, 使肿瘤缩小。同时其定位精确、高度适形的特点还会减少对周围肠管、膀胱等器官的损伤。 ^{125}I 粒子缓解疼痛的机制主要是通过粒子的内照射作用使肿瘤周围传导神经髓鞘变性, 阻断疼痛传导通路从而缓解疼痛。同时肿瘤体积缩小, 对周围神经、脏器的压迫降低, 进一步缓解坠胀感。普通外放疗治疗补救盆腔肿瘤一定程度上也可使患者疼痛缓解, 但其放射范围大、不良反应严重^[13], 临床治疗选择应慎重。

Stone 等^[14]曾用 ^{125}I 粒子植入治疗 325 例前列腺癌患者中位随访 7 年发现, 患者的泌尿功能、性功能、肠道功能均较好的得到保护, 生活质量也显著改善。本研究应用 ^{125}I 粒子植入补救治疗盆腔恶性肿瘤, 患者总体生活质量明显改善, 其中生理状况、功能状况提高显著($P < 0.01$), 坠胀不适感减轻, 肿瘤负荷降低, 体力状态提高。术后患者情感状况也较前好转, 可能是一般状态提高后, 对疾病斗争信心增加, 对周围事物的心理感受较前改善。虽然患者一般状态得到改善, 但其社会/家庭状况未见明显变化, 可能与患者社会地位不稳定及治疗费用

增加等因素有关。

本研究未见与粒子植入相关的严重并发症。 ^{125}I 粒子治疗的近期并发症比较轻微,主要表现在术中操作刺激盆腔神经丛引起的短暂一时性疼痛,少量出血、局部灼热感等,术中可给予止痛、术后给予止血等对症处理。实际操作中,由于进针路线需避开骨骼、重要血管、神经、脏器等,操作不能完全根据术前 TPS 计划实施,随访的 5 个进展病灶,CT 表现为粒子植入数量不足或间距较大,可能与肿瘤组织出现液化坏死区或者粒子布局受解剖结构限制所致。因此,术中根据 TPS 计划尽量做到粒子间距相对均匀,同时对于术后验证存在明显“冷区”者可补充粒子植入治疗。

总之,放射性 ^{125}I 粒子植入补救治疗盆腔恶性肿瘤安全有效、创伤小、近期临床受益率高,可作为改善患者生活质量、降低肿瘤负荷的高效局部治疗手段。

[参考文献]

- [1] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45: 228 - 247.
- [2] Bonomi AE, Cella DF, Hahn EA, et al. Multilingual translation of the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) quality of Life measurement system [J]. *Qual Life Res*, 1996, 5: 309 - 320.
- [3] Chase DM, Huang HQ, Wenzel L, et al. Quality of Life and survival in advanced cervical Cancer: a Gynecologic Oncology Group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125: 315 - 319.
- [4] Bouchard P, Efron J. Management of recurrent rectal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17: 1343 - 1356.
- [5] 范卫君, 张 亮, 张福君, 等. CT 导向下 ^{125}I 粒子植入治疗复发盆腔恶性肿瘤 [J]. *中国微创外科杂志*, 2007, 7: 127 - 129.
- [6] Park RI, Liberman FZ, Lee DJ, et al. Iodine - 125 seed implantation as an adjunct to surgery in advanced recurrent squamous cell Cancer of the head and neck [J]. *Laryngoscope*, 1991, 101: 405 - 410.
- [7] Cosset JM, Flam T, Thiounn N, et al. Brachytherapy for prostate Cancer: old concept, new techniques [J]. *Bull Cancer*, 2006, 93: 761 - 766.
- [8] Wang J, Jiang Y, Li J, et al. Intraoperative ultrasound-guided iodine - 125 seed implantation for unresectable pancreatic carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2009, 28: 88.
- [9] Nag S, Dehaan M, Scruggs G, et al. Long-term follow-up of patients of intrahepatic malignancies treated with iodine - 125 brachytherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64: 736 - 744.
- [10] Sharma SK, Forgione H, Isaacs JH. Iodine - 125 interstitial implants as salvage therapy for recurrent gynecologic malignancies[J]. *Cancer*, 1991, 67: 2467 - 2471.
- [11] Wang Z, Lu J, Liu L, et al. Clinical application of CT-guided (125)I seed interstitial implantation for local recurrent rectal carcinoma[J]. *Radiat Oncol*, 2011, 6: 138.
- [12] Wang JJ, Yuan HS, Li JN, et al. CT-guided radioactive seed implantation for recurrent rectal carcinoma after multiple therapy [J]. *Med Oncol*, 2010, 27: 421 - 429.
- [13] Van Lonkhuijzen L, Thomas G. Palliative radiotherapy for cervical carcinoma, a systematic review [J]. *Radiother Oncol*, 2011, 98: 287 - 291.
- [14] Stone NN, Stock RG. Long-term urinary, sexual, and rectal morbidity in patients treated with iodine - 125 prostate brachytherapy followed up for a minimum of 5 years [J]. *Urology*, 2007, 69: 338 - 342.

(收稿日期:2012-11-30)

(本文编辑:俞瑞纲)